Aus der klinischen Abteilung
des Diabetesforschungsinstituts an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries)

Einfluß des α-Amylase-Inhibitors Bay e 4609 auf Blutglukose- und Insulintagesprofile von Diabetikern unter Diabetes-Diät und mono- und disaccharidarmer Diät.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfgang Elze

1977

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0044

Aus der Klinischen Abteilung des Diabetesforschungs-
instituts an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. F.A. Gries)

Einfluß des α-Amylase-Inhibitors Bay e 4609 auf Blutglukose- und Insulintagesprofile von Diabetikern unter Diabetes-Diät und mono- und disaccharidarmer Diät.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfgang Elze

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez. Prof.Dr. H. Reinauer

1. Berichterstatter

gez. Prof. Dr. F.A. Gries

2. Berichterstatter

gez. Prof.Dr. H. Zimmermann

Einleitung

Die Diät ist die Grundlage der Therapie des Diabetes mellitus. Weitere Behandlungsprinzipien sind die antidiabetisch wirkenden Sulfonylharnstoffe, die Biguanide und das Insulin. Die Anwendung der oralen Antidiabetika ist durch Nebenwirkungen (Biguanide) und die endogene Insulinreserve des Pankreas (Sulfonylharnstoffe) begrenzt. Ein neues Behandlungsprinzip wurde durch die Entwicklung von Substanzen eröffnet (Bay e 4645 und Bay e 4609), welche die Stärkeverdauung zu hemmen vermögen. Die Substanz Bay e 4609 ist hitze- und proteinasestabil. Sie ist im Tierversuch und im Selbstversuch am Menschen erprobt (PULS unveröffentl.) und stellt eine Weiterentwicklung des Bay e 7791 dar, das hitze- und proteinaseinstabil ist. Bay e 4609 wird nur in Spuren resorbiert, es ist untoxisch und hemmt selektiv die α-Amylasen. Die Hemmung ist kompetetiv. Die Wirksamkeit beträgt 3,3 mega AIE^{+} pro g Substanz (FROMMER et al. 1972). Der Nachweis der Wirksamkeit beim Menschen im akuten Belastungsversuch erfolgte durch DROST et al. (1975) und MÜLLER (1973). Akute Belastungsversuche mit einzelnen Grundnahrungsmitteln erlauben jedoch keine Aussage über die klinische Anwendbarkeit der Substanz. Zur Klärung dieser Frage untersuchten wir die Wirkung des α-Amylase-Hemmers auf Blutzucker- und Insulinverhalten während der Resorptionsphase bei üblicher Diabetesdiät. Dabei sollte durch Applikation unterschiedlicher Inhibitordosen, der Nachweis einer evtl. vorhandenen Dosisabhängigkeit der Wirkung, erbracht werden. Da aus Vorversuchen bekannt war, daß Diskrepanzen zwischen der Wirkung des Inhibitors bei Aufnahme von einzelnen Grundnahrungsmitteln und bei Mischkost bestehen könnten, sollte zusätzlich geprüft werden, ob Insulin- und Blutzuckerschwankungen nach der Mahlzeitenaufnahme unabhängig von einer möglicherweise kompletten Hemmung der Stärkedigestion durch Mono- und Disaccharide verursacht werden

$^{+}$ AIE = Amylase Inhibitor Einheiten

könnten. Zur Klärung dieser Frage wurden Versuche unter definierter Ernährung mit einer auf drei Mahlzeiten begrenzten Diabetesdiät durchgeführt, bei denen jeweils mit und ohne Applikationen des Inhibitors, Blutglucose- und Insulinprofil über 48 Stunden bestimmt wurden. Die Studien wurden bei 2 Patienten unter einer Diät durchgeführt, die arm an Mono- und Disáccharíden war.

Methoden

Patientengut:

Es wurden 13 stationäre Patienten mit Diabetes mellitus der II. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf und der Medizinischen Klinik der Ferdinand-Sauerbruch-Krankenanstalten Wuppertal-Elberfeld untersucht. Ein vollständiges Protokoll liegt nur von 10 Patienten vor, 4 Frauen und 6 Männern, die zur Auswertung gelangten. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre (32-76 Jahre), die Durchschnittsgröße 165 cm (158-171 cm), das relative Körpergewicht nach Broca 118 % (164-84 %). 8 Patienten waren diätetisch eingestellt, 2 wurden zusätzlich mit Sulfonylharnstoffen behandelt. Die medikamentöse Therapie wurde bei diesen beiden Patienten während des gesamten Vorversuches konstant gehalten. Die klinischen Daten der Probanden enthält Tabelle 1.

Versuchsablauf:

Die Untersuchung erfolgte nach festgelegtem Zeitplan (Tab. 2 und Abb. 1). Sie umfaßte eine einwöchige Vorperiode zur Stabilisierung der Stoffwechsellage. Daran schloß sich eine 48-Stunden-Versuchsperiode an, in der Placebotabletten gereicht wurden (Kontrollprofil). Es folgte ein untersuchungsfreies Intervall von ein oder zwei Tagen, dem eine zweite 48-Stunden-Untersuchungsperiode folgte, in der Amylase-Inhibitor gegeben wurde.

Ernährung:
Während der 7-Tage dauernden Vorperiode und dem untersuchungsfreien Intervall wurde eine Diabetesdiät mit drei Haupt- und drei Zwischenmahlzeiten gereicht. Die Kalorienmenge wurde aufgrund von Körpergewicht und physischer Aktivität individuell geschätzt und konstant gehalten. An den Versuchstagen mit und ohne Amylase-Inhibitor wurden dagegen nur drei Mahlzeiten gereicht. Die Kalorienmenge entsprach derjenigen von Vorperiode und Intervall. Der Anteil von Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten geht aus Tabelle 3 hervor. Der größere Teil der Gesamttagesmenge wurde zur 2. Mahlzeit verabreicht (Tab. 3 a). Zeitpunkt und Dauer der Nahrungsaufnahme sowie Menge, Art und Zubereitung der Nahrung wurden in Analogie zu KEMMER (1974) an den Versuchstagen identisch gehalten.

In dem Versuch unter mono- und disaccharidarmer Kost bestanden die Nahrungsmittel wie oben aus Graham-Brot, Butter, Schmelzkäse, magerer Wurst, magerem Quark, Zwieback und standardisierter Tiefkühlkost. Fortgelassen wurden Diabetiker-Marmelade, Früchte (Birnen, Äpfel etc.), Trinkmilch und Buttermilch. Für die Erstellung und Berechnung der Kost danken wir Fräulein Kohnhorst, Ernährungsberaterin DGE. Bay e 4609 wurde freundlicherweise durch Herrn Dr. Kisselbach, Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, zur Verfügung gestellt
Die Applikation erfolgte in gelöstem Zustand per os. Es wurden Bay e 4609 in 125 ml Mineralwasser gelöst, ein Schluck vorab und der Rest über die Dauer des ganzen Essens getrunken. Aus Vorversuchen ist bekannt, daß eine Applikation als Tablette oder in gelöster Form zu prinzipiell gleichen Ergebnissen führt. Es wurde deshalb in der Regel die angenehmere Applikation in gelöster Form gewählt.
Da eine medikamentöse Therapie während des gesamten Ver-

suches konstant gehalten wurde, erfolgte keine diesbezügliche Differenzierung.

Analysen:

Vor der 1. Blutentnahme wurde in eine Kubitalvene eine Verweilkanüle gelegt und mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten. Die Entnahme der Blutproben erfolgte zu festgesetzten Zeiten (Abb. 1) und zwar jeweils vor den Hauptmahlzeiten und in 1/2- bis einstündlichen Abständen danach. Es wurde gleichzeitig Blut für die Blutglucosebestimmung aus der Fingerbeere sowie Venenblut für die Insulinbestimmung gewonnen. Die Probanden erhielten an den Versuchstagen bis 14.00 Uhr Bettruhe ein, während der übrigen Zeit an den Versuchstagen sowie während der Vorperiode und dem versuchsfreien Intervall gingen sie einer ruhigen Beschäftigung nach.

Glucose im Kapillarblut wurde nach der Ortho-Toluidin-Methode mit Hilfe des Autoanalyzers (HYVÄRINEN und NIKKILÄ 1962) oder enzymatisch mit der Hexokinase-Methode (SCHMIDT 1961, 1963) bestimmt; die Blutproben eines Patienten jedoch jeweils nur mit derselben Methode. Seruminsulin wurde nach der radioimmunologischen Methode Phadebas der Firma Pharmacia AG, Upsala in Anlehnung an WIDE (1969) bestimmt.

Berechnungen, Statistik:

Wir bestimmten aus dem 48-Stunden-Profil den arithmetischen Mittelwert für jede Tageszeit, falls nur Einzelwerte zur Verfügung standen, sind diese gekennzeichnet. Hieraus stellte sich eine 24-Stunden-Profilperiode dar. Ferner berechneten wir für jeden Probanden die prozentualen Abweichungen der Mittelwerte zu den einzelnen Tageszeiten vom Ausgangswert 8.00 Uhr. Schließlich errechneten wir für den einzelnen Probanden die

durchschnittliche prozentuale Abweichung vom Ausgangswert für Glucose und Insulin im Kontroll- und im Inhibitorversuch. Die Abweichung vom Ausgangswert über die Zeit wurde planimetrisch ermittelt. Die Differenz der Profile von Kontroll- und Inhibitorversuchen wurde im Paar-Vergleich nach Student berechnet. Wir ermittelten schließlich die Signifikanzen der Differenzen vom Kontrollversuch und dem Versuch mit dem Inhibitor.

Ergebnisse

Blutglucoseprofile, Diabetesmischkost:

Zur Auswertung gelangten Blutzucker- und Insulintagesprofile von 8 Patienten, wobei jeweils die Mittelwerte von zwei 24-Stundenprofilen berücksichtigt wurden (Abb. 2).

In den Blutglucosewerten der Placeboversuche (Tab. 4) fand sich das morgendliche Maximum der Blutglucose 1 1/2 bis 2 Stunden nach Einnahme der ersten Mahlzeit. Das zweite Maximum wurde bei 7 Patienten eine Stunde nach der zweiten Mahlzeit beobachtet. Es erreichte bei 5 Patienten nicht die Höhe des morgendlichen Maximums. Anschließend kam es bei sieben Patienten zu einem allmählichen Absinken des Blutglucosespiegels auf das Tagesminimum vor der dritten Mahlzeit. Im Anschluß an die dritte Mahlzeit kam es bei je einem Patienten nach einer bzw. vier Stunden, bei den anderen nach 1 1/2 bis 2 Stunden, zu einem dritten Maximum. 5 Patienten wiesen am Abend die höchsten Tageswerte der Glucose auf.

Ermittelte man die durchschnittlichen Abweichungen der Blutglucose vom Ausgangswert, so betrugen die Anstiege im Mittel bei allen Placeboversuchen 31,5 %, der durchschnittliche Abfall unter den Ausgangswert betrug -15,5 %.

Mono- und disaccharidarme Kost:

Die mit mono- und disaccharidarmer Kost ernährten Patienten (Patienten P.B. und D.H.) erhielten zusätzlich Sulfonylharnstoffe. Sie wiesen 2 Stunden nach der ersten Mahlzeit ihr Blutglucosetagesmaximum auf. Nach der zweiten Mahlzeit kam es zu keinem deutlichen erneuten Anstieg. Das Abendmaximum 2 Stunden nach der dritten Mahlzeit war jedoch deutlich ausgeprägt, auch bei dem Patienten mit abendlicher Glibenclamiddosis (Abb. 3). Der durchschnittliche Glucoseanstieg betrug bei diesen beiden Patienten 27,2 % und der Abfall unter den Ausgangswert -35,7 %.

Kontrollprofile, Seruminsulin:

Die Ergebnisse der Seruminsulinbestimmung sind in Tabelle 5 und Abbildung 4 dargestellt. Die Insulinkonzentration im Serum erreichte nach der ersten Mahlzeit bei 5 Patienten gleichzeitig mit dem Glucosemaximum den höchsten Wert. Bei 3 Patienten fand sich keine zeitliche Übereinstimmung von Glucose- und Insulinanstieg (Tab. 5). Bei 5 Patienten lag ein Insulinmaximum gleichzeitig mit dem Glucosemaximum eine Stunde nach der zweiten Mahlzeit und bei einem Patienten übereinstimmend mit der Blutglucose 2 Stunden nach der zweiten Mahlzeit. Bei 2 Patienten stimmten Insulin- und Blutglucosemaxima zeitlich nicht überein. Das Insulinprofil nach der dritten Mahlzeit wies in 2 Fällen Übereinstimmung mit dem Blutglucosemaximum auf, konnte bei 3 Patienten nicht bestimmt werden, bei 3 Patienten zeigte sich keine Parallelität von Insulin- und Blutglucoseverhalten. Der mittlere Insulinanstieg betrug im Kontrollversuch 47,7 % über den Ausgangswert, der mittlere Abfall 27 % unter den Ausgangswert.

Seruminsulinkontrollprofil unter mono- und disaccharidarmer Kost:

Bei einem Patienten zeigte sich nach der ersten Mahlzeit eine Übereinstimmung des Blutglucosemaximums und des Seruminsulins. Bei dem anderen war das Insulin aus technischen Gründen nicht meßbar. Nach der zweiten Mahlzeit fand sich bei einem Patienten eine zeitliche Übereinstimmung der Blutglucose- und Seruminsulinmaxima, bei dem anderen nicht. Auch nach der dritten Mahlzeit bestand keine zeitliche Übereinstimmung zwischen Blutglucose- und Seruminsulinmaxima. Der mittlere Insulinanstieg betrug in dieser Gruppe 31 % über den Basiswert. Ein Abfall unter den Ausgangswert erfolgte nicht (Abb. 5).

Profile mit α-Amylase-Inhibitor, Blutglucose:

Unter der Wirkung des Amylase-Inhibitors entsprach das zeitliche Auftreten der Glucosemaxima weitgehend den Kontrollen. In 7 Fällen waren die Glucoseanstiege über den Ausgangswert geringer als im Kontrollversuch (Tab. 4). Nach der zweiten Mahlzeit folgten nur geringe Schwankungen. Die abendlichen Glucosegipfel traten bei einem Patienten eine Stunde, bei zwei anderen nach 1 1/2 Stunden, bei 4 Probanden nach 2 Stunden und einem Probanden nach 4 Stunden auf. Sie waren in allen Fällen geringer als im Kontrollversuch (Abb. 6).

Der durchschnittliche Glucoseanstieg betrug unter dem Inhibitor 17,9 % über den Ausgangswert, der durchschnittliche Abfall betrug -10 %.
Die prozentualen Abweichungen der Blutglucose vom Ausgangswert im Kontroll- und Inhibitorversuch sind in Abbildung 7 dargestellt.

α-Amylase-Inhibitor bei mono- und disaccharidarmer Kost:

Unter mono- und disaccharidarmer Kost lag das Blutzuckermaximum nach der ersten Mahlzeit bei einem Patienten 2 Stunden, bei einem anderen 3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme. Der Anstieg war in beiden Fällen geringer als im Placeboversuch. Auch nach der zweiten und dritten Mahlzeit waren die Blutzuckeranstiege bei beiden Patienten im Vergleich zum Kontrollversuch vermindert. Die Werte lagen durchweg unter denjenigen des Kontrollversuches (Tab. 4 und Abb. 3).

Signifikanz des Inhibitoreffektes, Blutglucose:

Die Blutglucose wurde in der Resorptionsphase nach der ersten Mahlzeit bis zur zweiten Mahlzeit signifikant gesenkt ($2\alpha < 0{,}01$). Nach der zweiten Mahlzeit war der Anstieg nicht nur geringer, sondern der Abfall (15.00-18.00 Uhr) auch deutlich verzögert. Nach der dritten Mahlzeit erfolgte der Blutglucoseanstieg bis 4 Stunden postprandial signifikant geringer ($2\alpha < 0{,}01 - 2\alpha < 0{,}02$). Die Nüchternblutglucosewerte zu Beginn und am Ende der Profiltage unterschieden sich nicht signifikant.

Seruminsulinverhalten unter dem Amylase-Inhibitor:

Das zeitliche Auftreten der maximalen Insulinwerte ähnelte weitgehend dem Kontrollversuch (Abb. 8). Der durchschnittliche Anstieg des Insulins über den Ausgangswert betrug im Inhibitorversuch 34,5 %, der Abfall -19,4 %.

Seruminsulinverhalten unter α-Amylase-Wirkung bei mono- und disaccharidarmer Kost:

Blutglucose- und Insulinmaxima lagen nicht zusammen. Der mittlere Anstieg des Seruminsulins betrug 28 % über den Basiswert, der Abfall unter den Ausgangswert -12 % (Abb. 5).

Einfluß der Inhibitordosis:
Es wurden Inhibitordosen von 0,2 mega AIE, 0,3 bzw. 0,5 mega AIE und 0,75 mega AIE je Mahlzeit verwandt.
2 Patienten mit der höchsten Inhibitordosis erhielten eine mono- und disaccharidarme Diät. Die Lage der Blutglucosemaxima wies keine deutliche Abhängigkeit von der Inhibitordosis auf. Der durchschnittliche Blutglucoseanstieg über den Ausgangswert nach der ersten Mahlzeit betrug bei 0,2 mega 25 %, bei 0,3 - 0,5 mega AIE 19 % und bei 0,75 mega AIE 29 %.

Vor der zweiten Mahlzeit lag der Blutglucosespiegel in der mit 0,2 mega behandelten Gruppe 8 %, in der mit 0,3 - 0,5 mega behandelten Gruppe 1 % und in der mit 0,75 mega behandelten Gruppe 2% über dem Ausgangswert. Der Blutglucoseanstieg nach der zweiten Mahlzeit betrug bei den mit 0,2 mega behandelten Patienten 19 % über dem Ausgangswert, in der mit 0,3 - 0,5 mega eingestellten Gruppe 22 % und in der mit 0,75 mega AIE eingestellten Gruppe 24 % über dem Ausgangswert. Anschließend kam es bei allen Dosierungen zu einem Abfall der Blutglucose unter den Ausgangswert und zwar bei der mit 0,2 mega behandelten Gruppe um -9 %, bei der mit 0,3 - 0,5 mega behandelten Gruppe um -4 % und bei der mit 0,75 mega AIE behandelten Gruppe um -7 %. 1 1/2 bis 2 Stunden nach der dritten Mahlzeit stieg die Blutglucose bei der mit 0,2 mega behandelten Gruppe um 43 % über den Ausgangswert, die mit 0,3 - 0,5 mega behandelten Gruppe um 35 % und die mit 0,75 mega AIE behandelte Gruppe um 36 %.

Die Betrachtung der Blutglucosekurven ließ einen dosisabhängigen Effekt des Inhibitors nicht sicher erkennen.

Um ihn quantitativ erfassen zu können, wurden deshalb die mittleren Abweichungen vom Ausgangswert bestimmt. Der durchschnittliche Glucoseanstieg betrug in der Dosisgruppe von 0,2 mega 18,3 % (im Placeboversuch 31,8 %), der mittlere Abfall -6,3 % (-14,9 % im Placeboversuch). Bei einer Dosis von 0,3 - 0,5 mega AIE betrug der mittlere Anstieg 21,3 % (30,8 % im Placeboversuch), der mittlere Abfall -7,4 % (-12,5 % im Placeboversuch). Die entsprechenden Zahlen für die mit 0,75 mega behandelte Gruppe lauten 17,6 % (32,8 %) und -8,1 % (-19,1 %). Im Vergleich zu den Kontrollversuchen waren die positiven und negativen Abweichungen unter dem Einfluß des Inhibitors also geringer.

Dieser Effekt ist in der Gruppe, die mit einer mono- und disaccharidarmen Kost ernährt wurden, noch deutlicher, die entsprechenden Werte betragen +14,2 % (+27,2 %) und -18,2 % (-35,7 %).

Ermittelt man die Flächenintegrale der positiven und negativen Glucoseabweichungen vom Ausgangswert über die Zeit, so ergeben sich keine Dosiswirkungsrelationen (Tab. 6).

Diskussion

Die Vermeidung von Gefäßschäden ist ein Hauptziel der Diabetesbehandlung. Allgemein wird zur Erreichung dieses Zieles gefordert, pathologische Abweichungen der Blutglucose und des Seruminsulins so gut wie möglich auszugleichen (24, 13, 11, 2, 3).
Seit einiger Zeit ist bekannt, daß es möglich ist, durch orale Gabe eines Amylase-Inhibitors den Abbau stärkehaltiger Nahrung zu verzögern (18, 17).
Im Tierversuch gelingt es, durch Applikation des Inhibitors den nahrungsbedingten Blutglucose-Anstieg zu verzögern und den regulatorisch bedingten Blutglucose-Abfall unter den Basalwert zu verringern. Ein solcher Effekt wäre auch in der Therapie des menschlichen Diabetes mellitus erwünscht.

In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen wiesen die Diabetiker unseres Kollektivs eine labilere Stoffwechsellage auf als Normalpersonen (21, 14), wie die von der Nahrungszufuhr abhängigen erheblichen Blutglucose-Abweichungen zeigen.
In den Blutglucose- und Insulinprofilen der Kontrollversuche kommt es nach den 3 Mahlzeiten zu 3 Gipfeln, wie auch von GÖSCHKE et al. (8) beschrieben wird. Das Blutglucose-Maximum tritt am Abend nach der 3. Mahlzeit, das Blutglucose-Minimum mit Unterschreitung des Ausgangswertes am späten Nachmittag vor der 3. Mahlzeit auf. Abweichend von JAHNKE et al. (12) und GÖSCHKE et al. (8), die bei diätetisch und zusätzlich mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern den höchsten Blutglucose-Wert des Tages nach dem Frühstück beschrieben, ist der maximale Blutglucose-Anstieg am Abend in den vorliegenden Versuchen möglicherweise Ausdruck einer unphysiologischen Körperinaktivität. Dieser Verlauf findet sich im Prinzip auch bei Gabe des Inhibitors.

Bei den mit Glibenclamid behandelten zwei Patienten kommt es zum maximalen Blutglucose-Anstieg am Morgen, mittäglich zu keinem wesentlich erneuten Anstieg und zu einem Unterschreiten des Ausgangswertes im Verlaufe des Nachmittags. Dieses Ergebnis stimmt mit Beobachtungen von BEYER et al. (1) überein, der den höchsten Anstieg des Blutzuckers nach der 1. Mahlzeit verzeichnet und dieses auf die verminderte Glucosetoleranz am Morgen zurückführt. Die Verzögerung der Hyperglykämien nach den Mahlzeiten und ein plateauähnlicher Verlauf der Blutglucose unter dem Amylase-Inhibitor konnte von verschiedenen Autoren bereits in akuten Belastungsversuchen mit stärkehaltigen Nahrungsmitteln bei Diabetikern und Normalpersonen nachgewiesen werden (16, 5).

Nach FRERICHS et al. (6) ist das Grundprinzip der Inhibitorwirkung bei verminderter Amylase-Aktivität eine verzögerte Stärkehydrolyse und damit verbunden ein verzögerter Blutglucose- und Seruminsulin-Anstieg. Es ist vorstellbar, daß durch Verzögerung der intestinalen Absorption von Glucose und damit einer geringeren Konzentration in der Blutbahn einerseits, geringe Insulinmengen zur Aufrechterhaltung der Homöostase ausreichen, andererseits also weniger Insulin benötigt wird, was einer Schonung der Inselzellen gleichkommen würde.

Bei Ernährung mit üblicher Diabetesdiät ist bei Diabetikern, wie HAPP et al. (10) mitteilten, ein sogenannter "smoothing effect" durch Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht zu erreichen. Dies ist ein Mangel. Die vorliegenden Versuche zeigen demgegenüber, daß durch den ' -Amylase-Inhibitor nicht nur im akuten Belastungstest, sondern auch unter üblichen Diätbedingungen, eine Abschwächung der postprandialen Hyperglykämie erreicht wird.

Wir fanden zwar, daß die postprandialen initialen Blutglucose-Anstiege nicht wesentlich vermindert waren, der absteigende Schenkel der Blutglucose-Kurve verlief jedoch flacher, so daß insgesamt eine Nivellierung des Kurvenverlaufes eintrat. Die Senkung der Blutglucose in der absorptiven Phase war signifikant. Für das Insulin konnten wir jedoch weder wesentliche Abweichungen noch signifikante Senkungen im Vergleich zu den Kontrollversuchen feststellen (Abb. 8 und 9).

Möglicherweise kommt für die unzureichende Abflachung im ansteigenden Schenkel der postprandialen Blutglucose-Kurve die Zusammenstellung der Mischkost infrage, die u.a. Fruktose und Saccharose enthielt, Kohlenhydrate, deren Digestion nicht der spezifischen Wirkung des Hemmers unterliegen. Wenn diese Vorstellung richtig ist, müßte der Inhibitor bei einer Kost, die arm an sofortlöslichen Kohlenhydraten ist, auch in der Initialphase der Absorption deutlich erkennbar werden. Dies konnte gezeigt werden. Der Effekt des Inhibitors war bei einer mono- und disaccharidarmen Kost deutlich. Nicht nur kam es, wie schon vorher bei den diätetisch behandelten Diabetikern, zur Verminderung der Blutglucose-Tagesschwankungen, einem flacheren Kurvenverlauf und einer Verminderung des Seruminsulins sondern auch zu einer deutlichen Verzögerung des Blutglucose-Anstiegs nach der 1. und 3. Mahlzeit. Das bedeutet, daß der Inhibitor-Effekt am besten nachweisbar ist, wenn die Nahrung wenig Mono- und Disaccharide enthält.

Da die tiefsten Blutglucose-Werte bei den mit Sulfonylharnstoff zusätzlich behandelten Diabetikern nachmittags auftreten, ergibt sich die Möglichkeit, diese durch disaccharidhaltige Zwischenmahlzeiten auszugleichen, um einerseits eine möglichst geringe Schwankung der Blutglucose anzu-

streben, andererseits nicht auf gewohnte Lebensmittel wie Diabetiker-Marmelade, Trinkmilch etc. verzichten zu müssen.

Für den Nachweis einer pharmakologischen Wirkung verlangt man eine Dosisabhängigkeit des spezifischen Effektes (22). Eine dosisabhängige Wirkung des Amylase-Inhibitors Bay 7791 konnte im akuten Belastungsversuch mit Stärke von GRIES et al. gezeigt werden (7). Bei der hier verabreichten Diabetesdiät konnten wir mit Bay e 4609 und Inhibitor-Dosen von 0,2 mega bis 0,75 mega Amylase-Inhibitor-Einheiten keinen Einfluß der Dosis auf Blutglucose- und Seruminsulin-Kurve feststellen. Weder finden sich eine Dosiswirkungsbeziehung zu den mittleren Abweichungen der Blutglucose noch zu der Maximal- bzw. Minimal-Konzentration. Vielmehr kommt es in den mit höheren Dosen behandelten Gruppen zu teilweise höheren Blutglucose-Werten als bei den mit niedrigen Dosen behandelten. Ein Grund für dieses widerspruchsvolle Verhalten ist schwer zu finden. Möglicherweise käme es bei einer erhöhten intestinalen Konzentration des Inhibitors über einen unbekannten Mechanismus zu einer Vermehrung der Amylase-Sekretion und einem entsprechenden Wirkungsverlust des Inhibitors. Von dieser Vorstellung ausgehend, müßte man in einem Nachfolge-Versuch eine Dosis wählen, die maximal nicht über das Doppelte der Ausgangsdosis von 0,2 mega Amylase-Inhibitor-Einheiten hinausgeht.

Eine Dosiswirkungsbeziehung besteht auch bei den mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten nicht. Die größeren Tagesschwankungen und höheren Ausgangswerte in diesem Kollektiv werden durch die schwerere Diabetesform erklärt.

Zusammenfassend läßt sich zeigen, daß unter einer normalen Diabetesdiät nach den Mahlzeiten, im Vergleich zu den

Kontrollversuchen, eine signifikante Blutglucose-Senkung eintritt; eine Senkung des Seruminsulins findet sich dagegen nicht. Bei Erhöhung der Inhibitor-Dosis kommt es zu keiner stärkeren Blutglucose-Senkung. Nach Gabe einer mono- und disaccharidarmen Diabetesdiät wird der inhibitorische Effekt deutlicher erkennbar. In der therapeutischen Praxis wäre demnach die größte Wirkung des Inhibitors zu erwarten, wenn die Kohlenhydrate der Nahrung vorwiegend als Stärke angeboten werden.

Zusammenfassung

Bei zehn stationären Diabetikern wurden über 48 Std. Blutglucose- und Insulinprofile bestimmt. 8 Patienten erhielten eine Diabetesdiät, die in 3 Mahlzeiten angeboten wurde, zwei Patienten, die auf Sulfonylharnstoffe eingestellt waren, erhielten eine mono- und disaccharidarme Diät. Es wurde jeweils nach einem Kontrollversuch am übernächsten Tage der α-Amylase-Inhibitor Bay e 4609 gereicht.

Die Profile des Kontrollversuches bestätigten bei den Diabetikern eine deutlich labilere Stoffwechsellage als bei gesunden Kontrollpersonen. Blutglucose- und Seruminsulin-Maxima traten nach jeder Mahlzeit auf, das Tages-Maximum wurde am Abend erreicht.

Die Blutglucose- und Insulinprofile waren unter Gabe des Amylase-Inhibitors im Prinzip ähnlich, jedoch waren die Abweichungen vom Nüchternwert geringer und die postprandiale Senkung des Blutglucose-Spiegels ausgeprägter. Der verminderte Anstieg des Seruminsulins ließ sich statistisch nicht sichern. Eine Dosisabhängigkeit des Amylase-Inhibitor-Effektes war weder auf Blutglucose noch auf die Insulinsekretion nachzuweisen.

Die Wirksamkeit des Inhibitors insbesondere auf den initialen Blutglucose-Anstieg nach Nahrungsaufnahme war bei mono- und disaccharidarmer Diät deutlicher.

Die Anwendung des Amylase-Inhibitors in der Behandlung des Diabetes mellitus erscheint am aussichtsreichsten, wenn die Diät möglichst frei von sofortlöslichen Kohlenhydraten ist.

Zeitschema des Versuchsablaufs

Abb. 1
Zeitschema des Versuchsablaufs

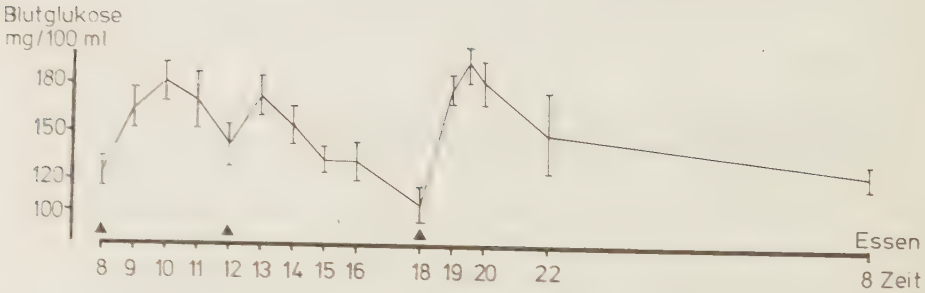


Abb. 2

Blutglucose-Tagesprofile von 8 diätetisch eingestellten Diabetikern unter Diabetes-Mischkost, angegeben sind Mittelwert und die Streuung des Mittelwertes.

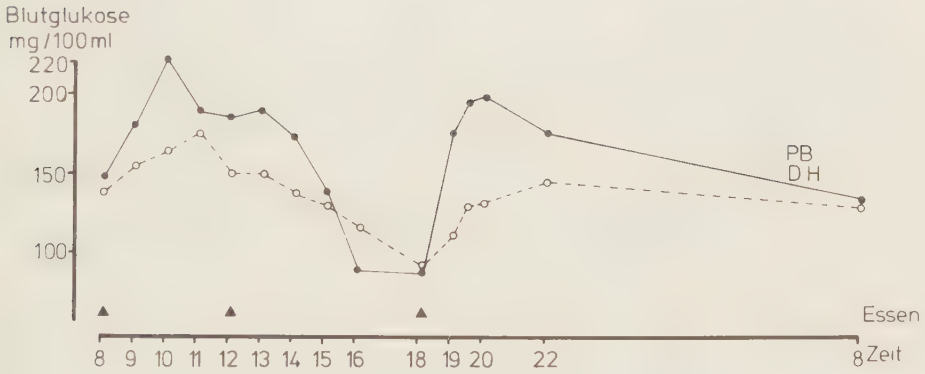


Abb. 3
Blutglucose-Tagesprofil von 2 mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetetikern unter mono- und disaccharidarmer Diabetesdiät. Die unterbrochene Linie repräsentiert den Inhibitorversuch mit 0,75 mega AIE/Mahlzeit.

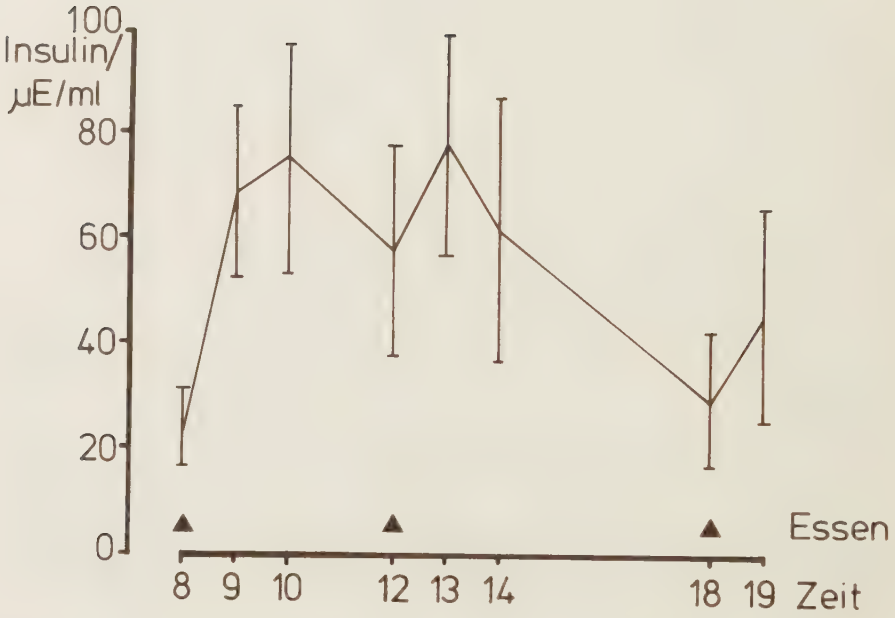


Abb. 4
Insulin-Tagesprofile der Patienten von Abb. 2 (bei 14.00 und 18.00 Uhr n = 6, bei 19.00 Uhr n = 5), angegeben sind Mittelwert und Streuung.

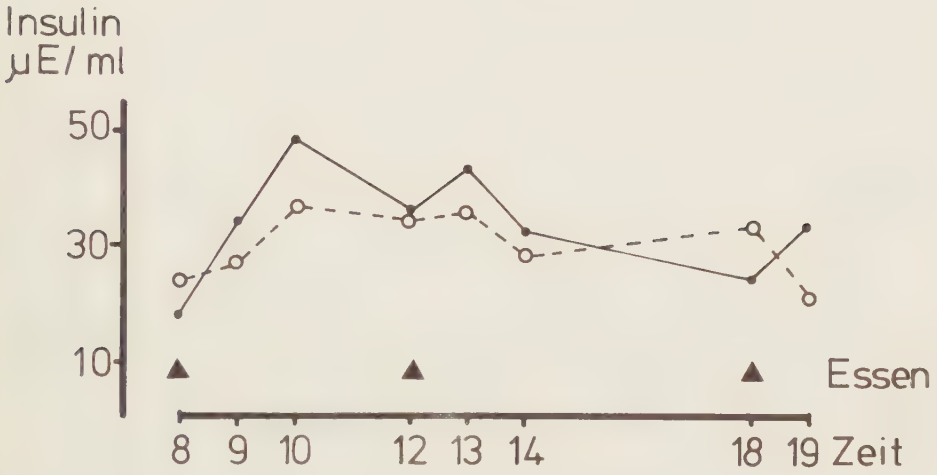


Abb. 5
Insulin-Tagesprofile der Patienten von Abb. 3, die ausgezogene Linie repräsentiert die Kontrollversuche, die unterbrochene Linie den Inhibitorversuch mit o,75 mega AIE/Mahlzeit.

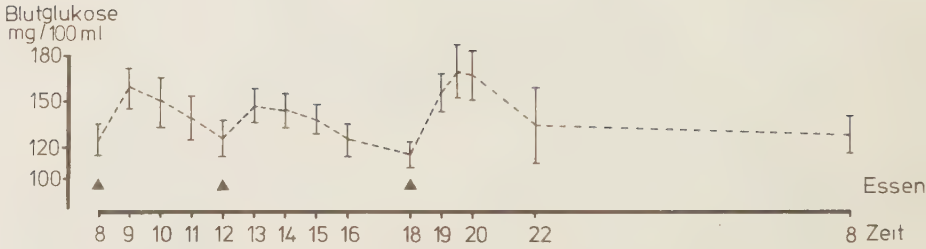
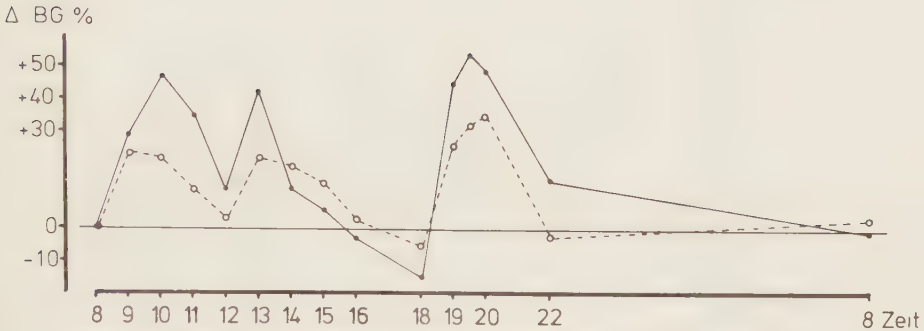


Abb. 6
Blutglucose-Tagesprofile der Patienten von Abb. 3 im Inhibitorversuch, angegeben sind Mittelwert und Streuung aller Inhibitorversuche.



Abweichung der Blutglukose im Tagesprofil in % des Ausgangswertes (Δ BG [%]) im ⟷ Kontroll- und ⟷ Inhibitorversuch (n=8)

Abb. 7

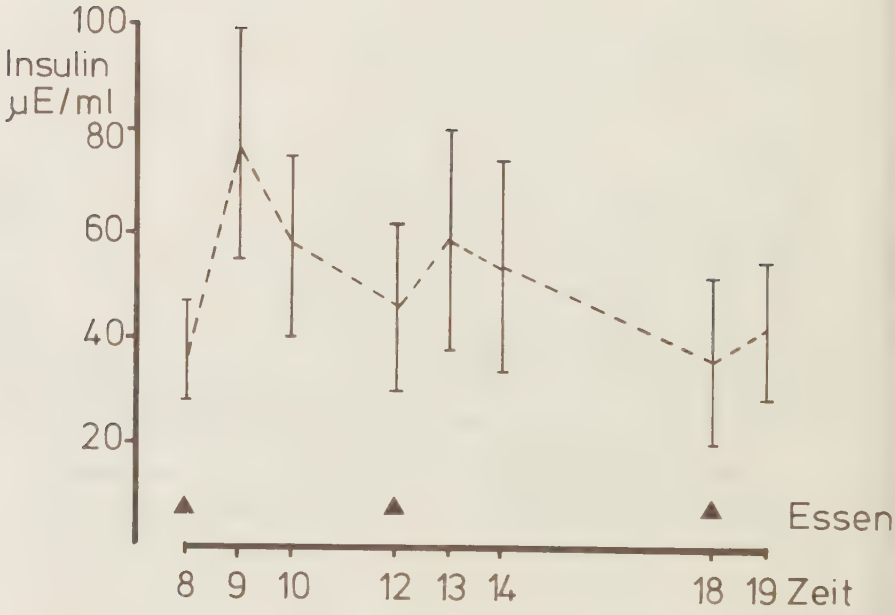
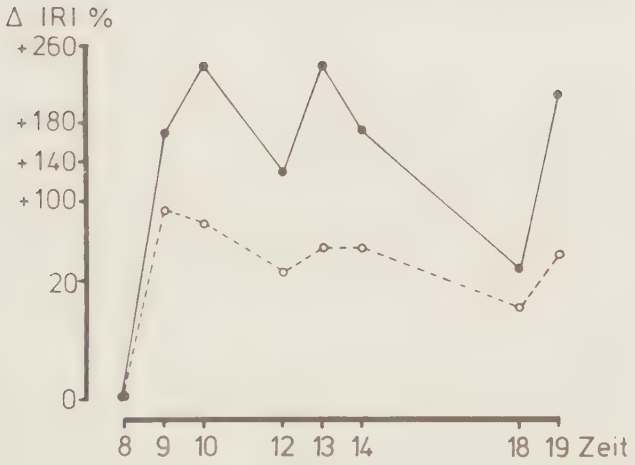


Abb. 8
Insulin-Tagesprofile der Patienten von Abb. 2 im Inhibitorversuch, angegeben sind Mittelwert und Streuung aller Inhibitorversuche.



Abweichung in Prozenten des Seruminsulin-profils im Kontroll- und Inhibitorversuch
——— Kontrolle - - - - Inhibitor (n = 8)

Abb. 9

Fall Nr.	Initialen, Geschlecht, Alter	Größe cm	Gew. kg	Rel.Gew. n.Broca	Diab.-Dauer	Antidiabetika	Baye 46 09 je Mahlz.	Begleiterkrankungen	Zusätzliche Medikamente
1	H.M. ♂ 60 J.	169	78,1	113	2.J.	-	0,2 mega (Tabl.)	Herzinsuffizienz, Hypertonie	Novodigal°
2	E.H. ♀, 63 J.	158	71,6	137	Frisch aufged.	1g Rastinon° *	0,2 mega (Tabl.)	Herzinsuffizienz, Adipositas, Hyperlipidämie	Novodigal°
3	G.R. ♀, 52 J.	171	88,8	139	6 J.	1g Rastinon° Silubin ret. *	0,3-0,4 mega(Tabl.)	Cholezystitis Cholelithiasis Pankreatitis	-
4	A.R. ♀, 74 J.	158	48,1	92	Frisch aufged.	-	0,5 mega (Tabl.)	Herzinsuffizienz, Divertikulose	Novodigal° Azulfidine°
5	L.M. ♂, 76 J.	166	70,3	107	Frisch aufged.	-	0,5 mega (Tabl.	Herzinsuffizienz, Zoster	Novodigal°
6	H.B. ♀ 60 J.	162	91,0	164	Frisch aufged.	-	0,75 mega (Tabl.)	Herzinsuffizienz, ApoplektischerInsult	Novodigal° Hydergin°
7	F.J. ♂, 62 J.	167	75,3	112	2 J.	-	0,75 mega (gelöst)	Adipositas, Hyperlipidämie, Arteriosklerose	Dusodril° Novodigal°
8	Z.A. ♂, 69 J.	168	67,5	99	Frisch aufged.	-	0,75 mega (gelöst)	Hypertonie, Adenome der Prostata, Thrombophlebitis	Novodigal° Serpasil° Butazolidin°
9	P.B. ♂, 32 J.	168	57,1	84	2 J.	Euglucon° 10/-/5mg Silubin ret. *	0,75 mega (gelöst)	chron.rez. Pankreatitis, Fettleber	Atropin° Diamox°
10	D.H. ♂, 73 J.	164	82,3	128	Frisch aufged.	Euglucon° 5/-/-/	0,75 mega (gelöst)	Allgemeine Arteriosklerose	Lanitop° Hydergin° Refobacin°

Tabelle 1
Klinische Daten der Probanden

* wurden vor jeder Versicherperiode abgesetzt
° registrierte Präparate

Vorperiode	Profiltage ohne AIE	Untersuchungs-freies Intervall	Profiltage mit AIE
7 Tage	2 Tage	1 oder 2 Tage	2 Tage

Tabelle 2

Übersicht über den Versuchsablauf

Patient		Nahrungszufuhr/zu Std.				Bay e 4609 Mega AIE/ Mahlzeit
		Cal.	KH g	Fett g	Prot. g	
1	H.M. ♂	1980	210	73	90	0,2
2	R.H. ♀	1530	165	55	65	0,2
3	G.R. ♀	2340	263	87	102	0,3-0,4
4	A.R. ♀	1350	154	50	57	0,5
5	L.M. ♂	1810	196	68	80	0,5
6	H.B. ♀	1915	205	74	88	0,75
7	F.J. ♂	1610	181	58	71	0,75
8	Z.A. ♂	1820	195	68	79	0,75
9	P.B. ♂	1580	152*	57	92	0,75
10	D.H. ♂	2110	206*	78	120	0,75

Tabelle 3

Kalorienmenge und Anteile von Kohlenhydraten (KH), Fett und Protein je Versuchstag

* mono- und disaccharidarm

Mahlzeit	Nahrungsmittel	Patienten									
		H.M.	E.H.	G.R.	A.R.	L.M.	G.B.	J.F.	K.L. +	P.B. + +	[illegible]
Frühstück - 8.00	Graham brot	100	100	100	80	100	80	80	100	110	150
	Butter	10	5	10	5	10	10	13	18	5	
	Wurst	30	30		30	30		30	30	20	
	Magerquark	30	20		20	20	40	30	30	30	50
	Diab. Marmel.	20	20	20	20	10	20	40	30		
	Knäckebrot	16		24			16				20
	Apfel	100	100				150				
	Apfelsine				150	150		200	200		
	Schnittkäse			30			20				
	Apfelmus			190							
	Schmelzkäse									20	20
	Milch			50			50	100	125		
	Fett	16,7	12,2	19,3	11,8	16,4	14,6	19,6	24,3	9,6	20,
	KH	65,5	57,0	88,5	47,5	56,3	70,1	54,9	64,9	50,6	74,
	Protein	23,3	20,-	31,6	18,9	21,3	23,9	25,2	28,7	26,9	40,
Mittagessen - 12.00	Rinderbraten	80	40	80	40	60	80	40	40	80	80
	Sauce	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
	Brechbohnen	120	120	120	120	120	120	60	60	120	120
	Kartoffeln	170	100	170	80	150	80	150	150	170	200
	Apfelsine	150	150								
	Apfel			190	100	150		180	200		
	Orangensaft						180				
	Fett	38,2	25,7	38,2	25,7	32,0	38,2	19,1	19,1	38,2	38,4
	KH	61,4	47,-	71,8	44,8	63,4	52,7	60,7	64,9	51,0	58,2
	Protein	38,8	22,6	38,3	21,4	30,4	37,3	21,0	21,1	37,8	38,4
Abendessen - 18.00	Knäckebrot	16					16				
	Graham brot	100	100	150	80	100	80	80	100	110	150
	Butter	10	10	20	5	10	10	13	18	5	5
	Wurst	30	30	40	30	30	30	30	30	20	20
	Tomaten	150		150			100				
	Buttermilch	125	100		50	125		100	125		
	Erdbeeren	150	150								
	Schmelzkäse			20		20	30			20	
	Birnen				100	200	150		200		
	Magerquark							30	30	50	50
	Zwieback										20
	Pfirsich			200				200			
	Fett	17,7	17,2	29,7	12,1	19,6	20,8	19,6	24,3	9,5	20,0
	KH	78,8	61,0	92,2	51,0	76,2	71,7	54,9	64,9	50,6	74,1
	Protein	26,3	22,2	32,3	16,9	27,8	25,9	25,2	28,7	26,9	40,6

Tabelle 3a
Zusammensetzung der Einzelmahlzeiten, Nahrungsmittel in g.

+mono- und disaccharidarm

	H.M.		E.H.		G.R.		L.M.		A.R.		J.F.		A.Z.		G.B.		P.B.		D.H.	
Zeit	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+
8.00	135	129	152	176	135	150	127	121	104	89	134	122	78	73	135	137	145	117	149	158
9.00	160	153	211	214	168	176	160	147			163	158	115	106	181	155	186	153	175	156
9.30	161	168	237	224	173	178														
10.00	168	159	234	223	167	156	202	149	184	117	164	147	129	96	198	156	233	167	211	160
11.00	156	149	234	212	171	146	183	137	175	105	130	117	115	94	196	153	186	149	192	200
12.00	120	139	203	188	156	129	147	126	136	101	94	102	113	90	160	136	162	125	207	174
12.30	132	135	223	191	158	139														
13.00	189	162	241	201	158	135	175	148	171	138	141	123	135	115	171	156	178	128	201	171
14.00	165	162	216	200	167	139	161	152	139	122	125	128	108	108	158	142	157	124	193	150
15.00	144	147	188	188	144	146	145	145	125	122	95	121	98	106	124	126	122	105	155	152
16.00	124	130	182	169	137	136	135	135	110	105	86	106	84	91	116	127	103	90	75	136
18.00	83	120	152	158	117	124	138	113	92	101	76	109	74	73	112	123	84	74	91	105
18.30	112	134	154	192	150	137														
19.00	175	157	229	226	167	149	206	177	149	119	160	135	159	115	172	155	217	96	135	123
19.30	210	177	249	242	188	157					180	136	150	128	194	168	229	127	160	128
20.00	196	187	245	249	159	160	206	174	182	136	130	129	145	116	194	176	226	125	173	132
22.00	147	126	250	226	149	168					128	98	85	69	139	118	167	138	184	145
8.00	136	138	152	176	157	143	127	151	105	92	113	117	82	79	125	126	119	128	151	137

Tabelle 4

Blutzuckermittelwerte in mg/100 ml des Kontroll- und des Inhibitorversuches

ø Kontrollprofil (Placebo)
+ Profil mit Inhibitor

	H.M.			E.H.			G.R.	L.M.			A.R.		J.F.		A.Z.	H.B.			P.B.	H.D.	
	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	
8.00	49	50	59,5	54,5	12	26,5	11,5	7,5	15,5	5,5	14	80	12	18	21	51	15	15	22	33	
9.00	115	98	105	82	30	81,5	24,5	17,5	16	10	39	72	46	54	110	205	23	12	46	42	
10.00	115	125	117,5	110	25,5	40	33	21	31,5	9,5	30	36	64	22	190	100	-	-	49	37	
12.00	96	90	150	110	25,5	14,5	17	15	13,5	5,5	15	27	40	16	110	88	19	17	55	52	
13.00	140	85	125	116	29	27,5	22	16	54	3	29	34	62	25	160	165	29,5	15	58	58	
14.00	-	-	160	130	40	36,5	-	-	23	10	13	32	38	26	105	90	19	21	47	37	
18.00	75	78	-	-	13	22,5	-	-	8,5	4	8	21	19	12	57	80	-	-	35	34	
19.00	-	-	-	-	25,5	31,5	-	-	6	8	17	46	90	40	92	86	22,5	11	45	32	
20.00	-	-	-	-	26,5	26	-	-	-	-	-	-	61	24	120	110	-	-	-	-	

Tabelle 5
Insulinmittelwerte in µE/ml im Kontroll- und im Inhibitorversuch
+ = Einzelwerte

AIE Dosis (mega)	Flächenintegral des Blutglukoseanstiegs			Flächenintegral des Blutglukoseabfalls		
	Kontroll-versuch	Inhibitor-versuch	% des Kontrollvers.	Kontroll-versuch	Inhibitor-versuch	% des Kontrollvers.
0,2	469	241	51	17	13	76
0,3-0,5	522	349	67	6	4	66
0,75	246	169	69	77	62	80
0,75+	260	94	36	115	98	85

+ mono- und disaccharidarme Kost

Tabelle 6

Änderungen des Flächenintegrals der Blutglukosekurve über bzw. unter dem Basalwert. Die Flächenintegrale sind in arbitären Einheiten angegeben und der Inhibitoreffekt in %-Abweichung vom Kontrollversuch angegeben.

Literatur

1. BEYER, J., HAPP, J., NEST, E., FRÖHLICH, A., SCHÖFFLING, K.: Vergleichbare Tagesprofile für Blutzucker und Insulin mit unterschiedlichen Antidiabetika beim Erwachsenendiabetiker. In: Metabolische und klinische Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung. Hrsg.: Jahnke, K. und E. Mehnert. Verlag Kirschheim Mainz, 1975, S. 212

2. CONSTAM, G.R.: The long-term prognosis of diab. mellitus. In: Annals of Life Insurance Medicine, Vol. III, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967, S. 229

3. CONSTAM, G.R.: Weshalb Früherkennung des Diabetes mellitus? In: Aktuelle Diabetesprobleme in Klinik und Praxis. Hrsg. Müting,D. und R. Fischer. Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München 1974, S. 34-36

4. DROST, H., JAHNKE, K.: Über das Verhalten von Blutglukose und Seruminsulin nach Stärkebelastung (Reis) mit und ohne Amylase-Inhibitor Bay e 4609. In: Metabolische und klinische Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung. Hrsg. Jahnke, K. und E. Mehnert, unter Mitarbeit von H. Drost. Verlag Kirschheim Mainz 1975, S. 96

5. FRERICHS, H., DAWEKE, H., GRIES, F.A., GRÜNEKLEE, D. JAHNKE, K., KEUP, U., MISS, H., OTTO, H., PULS, W., SCHMIDT, D., ZUMFELDE, C.: A Novel Pancreatic Amylase-Inhibitor (Bay d 7791). Experimental Studies on Rats and Clinical Observations in Normal and Obese Diabetic and Non Diabetic Subjects. Diabetologia 9, 68 (1973) abstr.

6. FRERICHS, H., DEUTICKE, U.: Hemmung der Pankreas-Amylase in vivo. In: Metabolische und klinische Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung. Hrsg. Jahnke, K. und E. Mehnert, unter Mitarbeit von H.Drost. Verlag Kirschheim Mainz 1975, S. 87

6a. FROMMER, W., PULS, W., SCHMIDT, D.: Auslegeschrift 220 9833 des Deutschen Patentamtes der Bundesrepublik Deutschland

7. GRIES, F.A., HESSING, J., GRÜNEKLEE, D., DAWEKE, H., JAHNKE, K., MISS, H.D., OTTO, H., ZUMFELDE, C.: Einfluß eines Amylase-Inhibitors auf die Stärketoleranz. 7. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Bad Nauheim, Mai 1972

8. GÖSCHKE, H., BERGER, M., COLLARD, F.R., DENES, A.: Tagesschwankungen in der Kohlenhydrattoleranz bei Diabetikern. In: Diätetik bei Diab. mellitus. Hrsg. Otto, H. und R. Spaethe. Verlag H. Huber 1973, S. 51

9. HYVÄRINEN, A., NIKKILÄ, E.A.: Specific determination of blood glucose with o-toloidine. Clin. Chem. Acta 7, 140 (1962)

10. HAPP, J., BEYER, J., ULREICH, F., SCHÖFFLING, K., KRAUSE, U., FRÖHLICH, A.: Zur Glisoxepidbehandlung des Erwachsenendiabetes. Dtsch. med. Wschr. 101, 1645 (1976)

11. JOHNSON, S.: Retinopathy and nephropathy in diabetes, comparison of the effects of two forms of treatment. Diabetes 9, 1 (1960)

12. JAHNKE, K., MISS, D., DROST, H.: Blutzucker-Tagesprofile und Verteilung der Kohlenhydrate über den Tag in der Diabetesdiät. In: Metabolische und klinische Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung. Hrsg. Jahnke, K. und E. Mehnert, unter Mitarbeit von H. Drost. Verlag Kirschheim Mainz, 1975, S. 207

13. KEIDING, N.R., ROOT, H.E., MARBLE, A.: Importance of control of diabetes in prevention of vascular complications. J.Amer.Med. Ass. 150, 964 (1952)

14. KEMMER, F.W.: Tagesprofile von Parametern des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels bei D.m. unter Einfluß von Buformin. Diss. Düsseldorf 1974.

15. MÜLLER, R.: Klinische Prüfung des Diätetikums Bay e 4609. Diss. Düsseldorf 1973

16. OTTO, H., ZUMFELDE, C., JAHNKE, K., MISS, H.D., FRERICHS, H., DAWEKE, H., GRÜNEKLEE, D., HESSING, J., GRIES, F.A.: Wirkung eines Amylase-Inhibitors (Bay d 7791) auf Blutglukose und Seruminsulin nach Verabfolgung stärkehaltiger Nahrungsmittel. 7. Kongreß der Dtsch. Diab. Gesell. Bad Nauheim, Mai 1972

17. PULS, W., KEUP, U.: Influence of an ν-Amylase Inhibitor (Bay d 7791) on Blood Glucose, Seruminsulin and NEFA in Starch Loading Test in Rats, Dogs and Man. Diabetologia 9, 97-101 (1973)

18. PULS, W., SCHMIDT, D.D.: Stoffwechselpharmakologische Untersuchungsergebnisse mit einem Amylaseinhibitor (Bay d 7791) bei Kohlenhydratbelastung. 7. Kongreß der Dtsch. Diab. Gesell. Bad Nauheim, Mai 1972

19. SCHMIDT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)

20. SCHMIDT, F.H.: Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden. Internist 4, 554 (1963)

21. WALTHER, H.ß — Tagesprofile von Blutzucker, Serum-insulin, Blutlipiden und Ketonkörpern bei Normalpersonen mit Erwachsenen-diabetes unter Behandlung mit oralen Antidiabetika und Diäten unter-schiedlicher Nährstoffrelationen. Diss. Düsseldorf 1973

22. WELLHÖNER, H-H.: — Pharmakologie und Toxikologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1975

23. WIDE, L.: — Radioimmunoassays employing immuno sorbents. Acta Endocrin. Suppl. 142, 207 (1969)

24. WILSON, L., HOWARD, F.R., MARBLE, A.: — Prevention of degenerative Vascular Lesions in young Patients by Control of Diabetes mellitus. Am. J. of the Med. Sc. 221, 479 (1951)

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. F.A. Gries danke ich freundlich
für die tatkräftige und unermüdliche Hilfe.
Weiter danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. D. Grüneklee
für Bestimmung des Insulins und den medizinisch-
technischen Assistentinnen für ihre Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 19. April 1941 wurde ich, Wolfgang Elze, als Sohn des Oberleutnants Alfred Elze und seiner Ehefrau Johanna, geb. Greve, in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Gymnasiums in Wuppertal, das ich vorzeitig verließ, erwarb ich 1960 nach dreijähriger Lehrzeit den Facharbeiterbrief als Fliesenleger.

1962 siedelte ich nach Berlin und legte 1968 am Berliner Abendgymnasium die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1968/1969 immatrikulierte ich mich an der Med. Fakultät der FU Berlin und bestand die ärztliche Vorprüfung am 31.3.1971.
Zum Wintersemester 1971/1972 erhielt ich einen Platz für Medizin an der Universität Düsseldorf und bestand dort die ärztliche Prüfung am 12.8.1974.
Einen Teil der MA-Zeit verbrachte ich in der Pathologie.
Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 12.6.1976.
Seit Oktober 1975 bin ich in der Inneren Abteilung eines Wuppertaler Krankenhauses tätig. Mein derzeitiges Berufsziel ist Arzt für Allgemeinmedizin.

Seit 1974 bin ich mit Frau Elena Huculeac verheiratet.